Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Driesen
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

KLINIK, THERAPHIE UND PROGNOSE DER ASTROZYTOME UND GLIOBLASTOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Michels
aus Solingen

1978

Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Driesen
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

KLINIK, THERAPHIE UND PROGNOSE DER ASTROZYTOME UND GLIOBLASTOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Michels
aus Solingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Prof. Dr. P. Oldenkott
(Prof. Dr. W. Driesen)

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite:
A. EINLEITUNG	1
I. Geschichtlicher Überblick	1
II. Problem und Fragestellung	2
B. PATHOLOGIE	4
I. Morphologie	4
1. Astrozytome	4
2. Glioblastome	5
II. Histologie	6
III. Epidemiologie	8
C. KLINIK	9
I. Häufigkeit und Lokalisation	9
1. Astrozytome	9
2. Glioblastome	9
II. Anamnese und Symptomatologie	10
1. Astrozytome	10
2. Glioblastome	11
III. Eigene Ergebnisse	11
1. Häufigkeit und Lokalisation der Astrozytome und Glioblastome	12
2. Anamnese und Symptomatologie	15
3. Diagnostik	17
IV. Diskussion	18
D. THERAPIE	21
I. Operative Behandlung	21
II. Strahlentherapie	23
III. Chemotherapie	26
IV. Eigene Ergebnisse	30
V. Diskussion	34

Seite:

E. PROGNOSE 37

I. Abhängigkeit der Prognose von Klinik und Therapie 37

II. Eigene Ergebnisse 39

III. Diskussion 42

F. ZUSAMMENFASSUNG 44

LITERATURVERZEICHNIS 47

A. EINLEITUNG

I. Geschichtlicher Überblick

Die intrakraniellen Geschwülste sind seit Beginn der Neurochirurgie das zentrale Thema dieser Fachrichtung. Nachdem GODLEE und BENNET (14) aufgrund einer genauen neurologischen Exploration zum erstenmal eine Geschwulst entfernen konnten, waren es vor allem BAILEY und CUSHING (3), die durch ihre grundlegenden Arbeiten eine Systematik der neuroepithelialen Geschwülste ermöglichten. Weitere Fortschritte wurden dann vor allem auf dem Gebiet der Diagnostik erzielt. Zunächst konnte die Lokalisation des Tumors durch die Ventrikulographie (DANDY, 1918 (9)), danach durch die Einführung der Arteriographie (MONIZ, 1928 (37)) entscheidend weitergebracht werden. Bis heute stellt die Arteriographie in der präoperativen Diagnostik die Methode der Wahl dar. Zusätzlich brachte das EEG (BERGER, 1930 (4)) neue Aspekte mit besonderer Bedeutung für die Frühdiagnostik. In neuerer Zeit hat die Einführung der cranialen Computertomographie die praeoperative Diagnostik entscheidend erleichtert und verbessert (51).
In der Therapie ergeben sich neben der schon etablierten chirurgischen und radiologischen Behandlung neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Chemotherapie. Es werden Teilerfolge berichtet, die für die Zukunft neue Möglichkeiten eröffnen, jedoch liegen auf diesem Gebiet noch keine allgemein gültigen Behandlungsrichtlinien vor.
Bei der histologischen Betrachtung der Hirntumoren ergibt sich bis zum heutigen Tage keine einheitliche Wertung. Die durch BAILEY und CUSHING vorgegebene Systematik blieb zwar Grundlage für die nachfolgenden Arbeiten, daneben wurde jedoch versucht, eine neue Beschreibung und Einteilung der neuroepithelialen Geschwülste zu finden. So ist die Graduierung nach KERNOHAN (25) ein Versuch, den Widerspruch, der sich aus einer rein histologischen Beschreibung der Geschwülste und späterem klinischen Verlauf ergibt, zu ver-

ringern. Es kam zu einer Zusammenfassung und damit übersichtlicheren Darstellung der bis dahin bestehenden Tumorgruppen. Zusätzlich konnte mit dieser Einteilung eine qualitative Aussage über Klinik und Prognose verbunden werden. Aufgabe dieser Arbeit ist es unter anderem, die Brauchbarkeit des KERNOHAN'schen Systems an unserem Krankengut zu überprüfen.

II. Problem und Fragestellung

Bei der rein histologischen Betrachtung der Astrozytome sind diese im klassischen Sinne als gutartige Tumoren zu bezeichnen, wobei sich jedoch ein deutlicher Widerspruch zum klinischen Verlauf ergibt. Wie schon erwähnt, brachte hier die Einteilung KERNOHANs wesentliche Fortschritte. Viele Autoren (28, 50) konnten in der Vergangenheit beweisen, daß ein deutlicher Zusammenhang zwischen Graduierung und klinischem Verlauf besteht. Auch erscheint der fliessende Übergang im Malignitätsgrad und die Tendenz zur Entdifferenzierung des Astrozytoms, wie dies an den Rezidiven gezeigt wird, am besten durch die Einteilung nach KERNOHAN erfaßt zu werden. Dabei soll jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, daß auch in anderen Arbeiten (45), die sich an die klassische Einteilung nach BAILEY-CUSHING gehalten haben, bestimmten Tumorgruppen eine entsprechende Prognose zugeordnet werden konnte. Selbst in jüngster Zeit werden immer noch neue histologische Einteilungen vorgelegt, die Parallelen zum klinischen Verlauf erbringen (5), was die vielfältigen Betrachtungsmöglichkeiten dieses Problems unterstreicht. Wir haben uns der gebräuchlichsten Einteilung nach KERNOHAN angeschlossen, um gute Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Autoren zu haben.
Auch sollte, wie KUHLENDAHL (29) fordert, die noch häufig gebrauchte Bezeichnung "benigne" und "semibenigne" für die Astrozytome I^{o} und II^{o} fallen gelassen werden, da dies an-

gesichts einer durchschnittlich 2-3jährigen postoperativen Lebenserwartung nicht zu vertreten ist.

Als weiterer Streitpunkt hat sich die postoperative Radiotherapie erwiesen. Sie kommt in den verschiedenen Kliniken nicht immer bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} zur Anwendung, dagegen ist sie bei den Glioblastomen als Routineverfahren anerkannt. Unklarheit besteht auch über die Höhe der Dosis sowie über die Art der Applikation. Der Erfolg dieser Therapie wird auch in unserer Arbeit anhand des vorliegenden Krankenguts überprüft werden.

Zur Chemotherapie kann keine Aufschlüsselung erfolgen, da sie an dieser Klinik noch nicht durchgeführt wurde. Es werden jedoch die bisher auf diesem Gebiet vorliegenden Ergebnisse vergleichend zur Diskussion gestellt.

Insgesamt wurden 260 Fälle von Astrozytomen I^{o} - III^{o} und Glioblastomen erfaßt, die von 1957 - 1974 in der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen operiert wurden. Aufgeschlüsselt wurden die klinische Symptomatik, Therapie und Bewertung des therapeutischen Erfolges sowie die Prognose in Abhängigkeit von der Diagnose und dem therapeutischen Vorgehen.

B. PATHOLOGIE

I. Morphologie

1. Astrozytome

In ihrem Erscheinungsbild können die Astrozytome zwischen zwei Extremen auftreten. Auf der einen Seite sind sie gegenüber der Umgebung scharf abgegrenzt, von fester Konsistenz mit einem hohen Gehalt an Gliafasern. Auf der anderen Seite können sie eine weiche und ödematöse Struktur aufweisen (63, 65). Dazwischen sind viele Stufen möglich mit weicheren und solideren Bestandteilen. Ihr Wachstum ist gegenüber der Umgebung teilweise infiltrierend, teilweise verdrängend, was zu einer Abflachung der Hirnwindungen und einer Spreizung und Verdrehung der Gefäße führen kann. Dies ist von erheblicher Bedeutung für die Diagnose und Lokalisation des Tumors. Bei beinahe allen Astrozytomen können zystische Degenerationen beobachtet werden, andere degenerative Zeichen wie Nekrosen, Kalzifikationen oder fettige Degenerationen fehlen oder treten bei den polymorphen Formen entsprechend der Graduierung in zunehmendem Maße auf. Die Astrozytome werden meist (80 %) subcortical gefunden und zeigen in ihrem Wachstum eine Tendenz zu den tieferen Schichten der weißen Substanz. Bei der genauen Aufarbeitung des Operationsmaterials findet sich nur in 4-5 % der Fälle (53) ein Astrozytom I^{o} im streng histologischen Sinn; der Rest weist in größeren oder kleineren Arealen eine Anaplasie auf. Von manchen Autoren (19) werden auch Mischgeschwülste (Oligodendrogliom-Astrozytom, Ependymom-Astrozytom) mit einer Häufigkeit bis zu 3,4 % bei den Astrozytomen beschrieben. Eine Metastasierung des Astrozytoms ist nicht bekannt.

2. Glioblastome

Das Glioblastoma multiforme fällt vom Äußeren her durch sein buntes (grau, braun, rot und blau) und glasiges Aussehen auf (17, 64, 65). Dieser Farbenvielfalt entsprechen auch die degenerativen Vorgänge (Nekrosen, fettige Degenerationen, hämorrhagische Bezirke). Desweiteren werden große hyperämische Gefäße an der Tumoroberfläche gefunden mit arteriovenösen Kurzschlüssen ("frühe Vene"), außerdem finden sich in den nekrotischen Bezirken thrombosierte Gefäße. Die Umgebung des Tumors ist ödematös angeschwollen, in einigen Fällen kann eine ganze Hemisphere davon betroffen sein. Die Zysten, die hier nicht so oft beobachtet werden, weisen im Gegensatz zu den Astrozytomen eine gelblichbraune Flüssigkeit auf. Das Glioblastoma multiforme wird nicht im Kleinhirn gefunden. Von einer Metastasierung wird vereinzelt in der Literatur berichtet (11). ZÜLCH (64) führt die extrakraniellen Metastasen auf die monstrozellulären Sarkome zurück und hält lediglich eine Aussaat auf dem Liquorwege für möglich. ELLSWORTH (11) konnte aufgrund des Zusammenhangs zwischen Tumorgröße und der Möglichkeit des Entstehens von Metastasen aus räumlichen und zeitlichen Gründen eine Metastasierung ausschließen. Eine umstrittene Frage ist auch, ob das Glioblastoma multiforme als Tumor für sich zu betrachten ist, oder ob es auch möglich erscheint, daß es durch Entdifferenzierung verschiedener Tumoren (Ependymom, Oligodendrogliom, Spongioblastom) entstehen kann, wie von einigen Autoren vermutet wird (53). Diese Hypothese stützt sich auf neuere Erkenntnisse der Karzinogenese, die die Entartung eines Tumors als Folge des Untergangs der Zellkerne mit dem höchsten Differenzierungspotential sieht. Befunde nach Rezidivoperationen bestätigen diese Vermutung.

II. Histologie

Bei der histologischen Einteilung nach dem graduierenden System von KERNOHAN, dem nicht nur die Astrozytome und Glioblastome unterliegen, sondern alle neuroepithelialen Geschwülste, wird einer Vorstellung BRODERS (6) folgend der Anteil der Entdifferenzierung (Veränderung von Kern und Plasma, Mitosenreichtum) prozentual erfaßt und in vier Stufen eingeteilt. Dabei entsprechen weniger als 25 % entdifferenzierter Tumoranteile Grad I, bis zu 50 % Grad II und bis zu 75 % Grad III der Einteilung. Parallel dazu verläuft eine Zunahme der morphologischen Veränderungen mit Entdifferenzierung wie Nekrosen, fettige Degenerationen, Gefäßmißbildungen und thrombotisch hämorrhagische Bezirke. Daraus ergibt sich für die Astrozytome und Glioblastome folgende Einteilung (siehe auch GULLOTTA, F. et al. (17)):

Astrozytom I^{o} : Isomorph, diffus wachsend, eine geringe Zellzahl aufweisend von unterschiedlicher Größe, hauptsächlich fibrilläre oder protoplasmatische Anteile. Leichte anaplastische Veränderungen von Kern und Zytoplasma sind zu finden, außerdem besteht schon eine Tendenz zu regressiven Veränderungen (Zystenanlagen). Im ganzen erinnert das Zellbild noch an normale Glia.

Astrozytom II^{o} : Ebenfalls noch isomorph und diffus wachsend, Zunahme der Zellzahl. Ferner können eine größere Anaplasie von Kern und Plasma sowie vereinzelt Mitosen beobachtet werden, teilweise finden sich auch schon nekrotische Bezirke.

Astrozytom III^{o}: Nur noch in seinen Randbezirken diffus wachsend, im Zentrum schon Veränderungen ähnlich dem eines Glioblastoma multiforme mit polymorphen Zellen, zahlreichen Mitosen, daneben Gefäßneubildungen und Nekrosen.

Astrozytom IV^{o} : Die Veränderungen hier entsprechen dem eines Glioblastoma multiforme; es können nur noch vereinzelt astrozytäre Anteile gefunden werden. Das Bild wird durch degenerative Prozesse (Nekrosen, thrombotisch-hämorrhagische Anteile, Verfettung, teilweise Zysten), Gefäßneubildung und Mitosenreichtum der noch vorhandenen Zellen bestimmt.

Die Befürworter (17) dieser Einteilung sind sich durchaus bewußt, daß nicht jeder Tumor korrekt erfaßt werden kann, zumal häufig nur eine Teilresektion bei der Operation möglich ist. Trotzdem sollte der Forderung von manchen Neuropathologen nicht nachgegeben werden, die nur dann eine Graduierung für möglich halten, wenn der Tumor in toto entfernt werden konnte, da der Kliniker Richtlinien basierend auf der histologischen Untersuchung für jeden operierten Patienten benötigt.

ZÜLCH (64, 65) schlägt als Kompromiß eine Einteilung vor, in der die Astrozytome in eine isomorphe und polymorphe Untergruppe eingeordnet werden. Er geht dabei von der klassischen Einteilung von BAILEY und CUSHING aus und versucht, die verschiedenen Schulen (PENFIELD, BERGSTRAND) miteinzubeziehen. Besonderer Wert wird ebenfalls auf die Morphologie und biologische Wertigkeit des Tumors gelegt. Es entspricht dabei das isomorphe Astrozytom dem Grad II, das polymorphe Astrozytom dem Grad III und das Glioblastoma multiforme dem Grad IV im graduierenden System.

III. Epidemiologie

Bei der Entstehung der Hirngeschwülste konnten bisher nur Hypothesen geäußert werden. Statistisch gesehen ergibt sich eine familiäre Häufung auch bei den Astrozytomen und Glioblastomen, wie CHOI et al.(7) nachweisen konnten. Daran knüpft sich die Vermutung, daß genetische Ursachen oder auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen könnten. Desweiteren wird aufgrund der Geschlechtsverteilung (bei Männern beinahe doppelt so häufig wie bei Frauen) eine hormonelle Komponente diskutiert. Wie von Tierexperimenten bekannt ist, können durch bestimmte toxische Stoffe verschiedene Hirntumoren hervorgerufen werden. Andere Faktoren wie Blutgruppen, Erkrankungen und auch speziell Hirnverletzungen oder übermäßiger Genußmittelverbrauch kommen als Ursache nicht in Frage (7). Nach JELLINGER (22) entstehen die Glioblastome nicht aus einer Mutterzelle, sondern ein ganzes Areal von transformierten Zellen ("Feldtransformation") beginnt, ausgelöst durch physikalische Faktoren, chemische Noxen oder Viren, zu wachsen. Vieles spricht für eine virale Genese, daneben spielen auch immunologische Vorgänge eine Rolle (26).

C. KLINIK

I. Häufigkeit und Lokalisation

1. Astrozytome

Die Astrozytome werden in den verschiedenen großen Statistiken bei ZÜLCH (63), CUSHING (8) und KRAYENBÜHL (27) mit einer Häufigkeit von 6,6 % über 9,8 % bis zu 12,6 % von allen intrakraniellen Geschwülsten angegeben. Auffallend ist, daß der Anteil der Astrozytome in den älteren Statistiken deutlich höher liegt. Ursache hierfür sind zum Teil verschiedene histologische Klassifizierungen und die in der jüngeren Zeit erzielten Fortschritte in der Diagnostik. Bei der Geschlechtsverteilung ergibt sich ein Verhältnis von 7 : 5 (63, 45) bzw. 55 : 45 (28) zu ungunsten der Männer. Als das häufigste Erkrankungsalter wird allgemein das 25. - 50. Lebensjahr angegeben. Es zeigt sich jedoch eine deutliche Abhängigkeit vom histologischen Befund. Es treten nämlich die "bösartigeren" Formen des Astrozytoms in höherem Lebensalter auf (54, 28).

Die Lokalisation der Astrozytome ist am häufigsten frontal, temporal und parietal und nur selten occipital. TÖNNIS (54) sowie SCHILLER (45) geben für den Frontallappen eine Häufigkeit von 41 % bzw. 39 %, für den Temporallappen von 31 % bzw. 32 %, für die Parietalregion von 23 % bzw. 15 % und für den Occipitalbereich von 3 % bzw. 6 % an. Außerdem wird eine geringere Präferenz für die linke Hemisphere gefunden, die jedoch nicht signifikant ist.

2. Glioblastome

Für diese Tumoren gibt ZÜLCH (63) in seiner Statistik eine Häufigkeit von 12,2 % (CUSHING (8) 10,3 %) an. Die Vertei-

teilung in Bezug auf das Geschlecht liegt bei 6 : 4 (63) bzw. 55 : 45 (GRUNERT et al. (16)) ebenfalls zu ungunsten des Mannes. Im Gegensatz zum Astrozytom zeigt das Glioblastom ähnlich wie auch andere maligne Geschwülste das typische Erkrankungsalter zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt (16, 65).

Eine genaue lappenbezogene Lokalisation der Glioblastome ist aufgrund ihres ausgedehnten Wachstums nur schlecht durchzuführen. Häufig findet sich ein Einwachsen des Tumors in die Tiefe (Basalganglien, Ventrikel), teilweise auch auf die gegenüberliegende Seite ("Schmetterlingstumoren"). Trotzdem findet sich auch hier ein bevorzugter Sitz im Frontal- und Temporallappen (16, 54).

II. Anamnese und Symptomatologie

1. Astrozytome

Die Dauer der Anamnese ist ein Ausdruck des Malignitätsgrades der Astrozytome. Es gilt für die "gutartigeren" Tumoren eine Dauer von 2 - 3 Jahren, bei den "bösartigeren" verkürzt sich diese bis auf 1 Jahr (54). Die Symptomatik ist gerade bei den Astrozytomen von der Lokalisation des Tumors mit abhängig. Als häufigste Symptome werden nach KUHLENDAHL und Mitarbeiter (28) die Parese (56 %), Aphasie (24 %) und Hemianopsie (14 %) genannt. In beinahe der Hälfte der Fälle kann eine Stauungspapille beobachtet werden. Ein besonderes Augenmerk verdient das Anfallsleiden, das in 71 % der Fälle bei den Astrozytomen I^{o} gefunden wird und hier oft das erste Symptom der beginnenden Erkrankung darstellt. Ein leichtes Psychosyndrom findet sich bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o}, die schweren Psychosyndrome sowie Bewußtseinseintrübungen treten in verstärktem Maß bei den Astrozytomen III^{o} auf.

2. Glioblastome

Typisch für das Glioblastoma multiforme ist die kurze Anamnese und die rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im allgemeinen wird von Beginn der Krankheit bis zum Zeitpunkt der Diagnose ein viertel bis ein halbes Jahr vergehen. Auch hier sind die führenden Symptome: die Parese, sie wird bei GRUNERT et al. (16) mit 78 %, bei ROTH et al. (42) mit 60 % angegeben, dann die Aphasie mit 39 bzw. 25 %, das Papillenoedem mit 28 bzw. 66 %, die Hemianopsie mit 21 bzw. 30 %.

Von Anfallsleiden werden in 20 % (16) bzw. 26 % (42) der Fälle berichtet. Bei genauer Erhebung des Befundes kann beinahe immer ein leichtes oder schweres Psychosyndrom gefunden werden. GRUNERT et al. (16) geben 80 % an. Dazu besteht bei etwa einem Fünftel der Fälle eine leichtere oder stärkere Bewußtseinstrübung (16, 42). Auch ist die Lokalisation des Tumors wegen des Hirnoedems, das zu einer allgemeinen Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewußtseinstrübung) führt und die lokal verursachten Symptome überdeckt, oft erschwert (54).

III. Eigene Ergebnisse

Tabelle 1: Histologie von 260 Astrozytomen und Glioblastomen

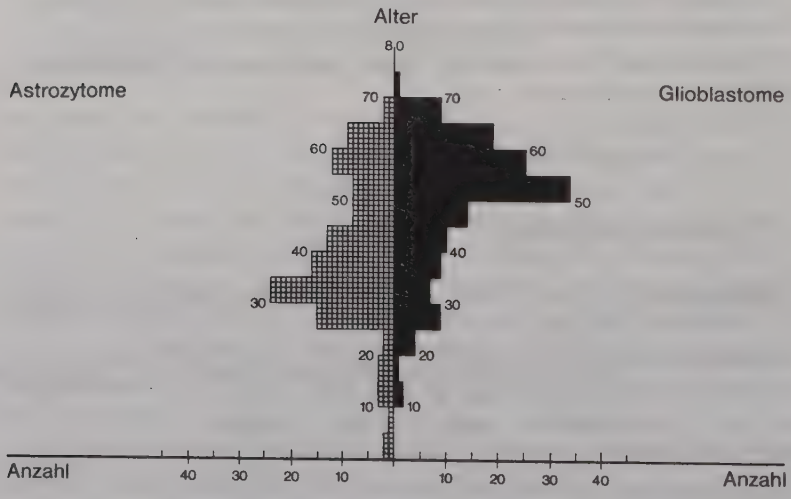
Astrozytome	I°	II°	III°	IV°	(= Glioblastome multiforme)
	21,9 % (57)	6,2 % (16)	17,7 % (46)	54,2 % (141)	

1. Häufigkeit und Lokalisation der Astrozytome und Glioblastome

Die Aufteilung der operierten Astrozytome und Glioblastome in der Klassifizierung nach KERNOHAN kann der Tabelle 1 entnommen werden.

In der Geschlechtsverteilung ergibt sich in unserem Material ein beinahe ausgeglichenes Verhältnis bei den Astrozytomen von 60 : 59, bei den Glioblastomen eine deutliche Praeferenz für das männliche Geschlecht 88 : 53.

Abbildung 1: Alter bei der Ersterkrankung



Der Krankheitsbeginn ist in Abbildung 1 dargestellt. Es zeigt sich für die Astrozytome im Kurvenverlauf eine deutliche Häufung des Krankheitsbeginns zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr. Für die Glioblastome liegt dieses Maximum entsprechend später zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr.

Tabelle 2a: Lokalisation der Astrozytome und Glioblastome im Großhirn

	I°	II°	III°	IV°
Frontal	20,1 % (16)	18,8 % (3)	26,0 % (12)	15,6 % (22)
Temporal	33,3 % (19)	31,2 % (5)	30,4 % (14)	29,8 % (42)
Parietal	17,5 % (10)	25,0 % (4)	19,6 % (9)	22,0 % (31)
Occipital	1,8 % (1)	---	4,3 % (2)	5,7 % (8)
Fronto-temporal	1,8 % (1)	12,5 % (2)	2,2 % (1)	2,1 % (3)
Fronto-parietal	12,3 % (7)	12,5 % (2)	6,5 % (3)	7,8 % (11)
Temporo-parietal	1,8 % (1)	---	8,7 % (4)	8,5 % (12)
Temporo-occipital	---	---	2,2 % (1)	2,8 % (4)
Parieto-occipital	3,5 % (2)	---	---	5,7 % (8)

Bei unseren Fällen fand sich ein bevorzugter Sitz der Tumoren im Temporallappen, gefolgt vom Frontallappen und der Parietalregion. Nur selten wurde ein Befall des Occipitalbereiches registriert. Eine genaue Übersicht der Lokalisation ergibt Tabelle 2a.

Tabelle 2b: Verteilung nach dem Malignitätsgrad

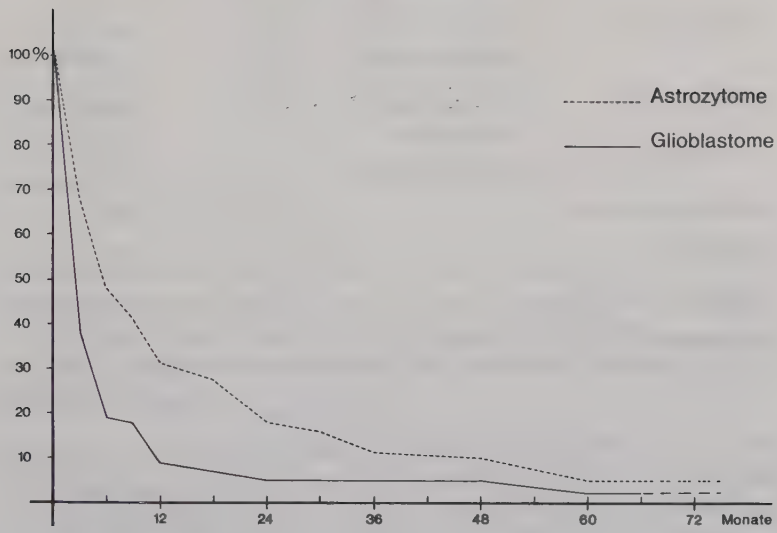
	Frontal (53)	Temporal (80)	Parietal (54)
I^{o}	30,1 % (16)	23,8 % (19)	18,5 % (10)
II^{o}	5,7 % (3)	6,2 % (5)	7,4 % (4)
III^{o}	22,7 % (12)	17,5 % (14)	16,7 % (9)
IV^{o}	41,5 % (22)	52,5 % (42)	57,4 % (31)

Werden die hauptsächlich betroffenen Gebiete nach dem Malignitätsgrad unterteilt, so findet sich im Frontallappen eine verhältnismäßig größere Anzahl der Astrozytome I^{o} und III^{o}, dagegen weniger Glioblastome. In der Parietalregion findet sich entsprechend ein häufigeres Vorkommen der Glioblastome und eine Unterrepräsentation der Astrozytome I^{o} und III^{o} gegenüber der allgemeinen Häufigkeit. Der Temporallappen zeigt keine Abweichungen.

Die Tumoren zeigten eine Tendenz zu subcorticalem Wachstum. 87 % der Astrozytome und 81 % der Glioblastome waren intracerebral gelegen, der Rest wurde in der Hirnrinde gefunden.

2. Anamnese und Symptomatologie

Abbildung 2: Dauer der Anamnese



Die Anamnesendauer der Astrozytome I^{o} - III^{o} und der Glioblastome ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Aus diesen Kurvenverläufen geht hervor, daß auch bei den Astrozytomen in 50 % der Fälle eine Krankheitsdauer von 6 Monaten und weniger gefunden wird, die restlichen 50 % weisen eine Krankheitsdauer im Durchschnitt von 1 - 2 Jahren auf. Bei den Glioblastomen weisen 80 % eine kurze Anamnese (6 Monate und weniger) auf.

Tabelle 3: Übersicht der häufigsten Symptome

Paresen	Astrozytome I^{o}	70 %
	Astrozytome II^{o} - IV^{o}	80 %
Psychosyndrome	Astrozytome I^{o} - III^{o}	60 %
	Glioblastome	70 %
Anfallsleiden	Astrozytome I^{o} - II^{o}	52 %
	Astrozytome III^{o}	37 %
	Glioblastome	25 %
Stauungspapille		50 %
Aphasie		30 %
Bewußtseinstrübung		27 %
Hemianopsie		20 %

Bei der Aufnahme in der Klinik fand sich unter den Symptomen am häufigsten eine Parese in ca. 70 % (Astrozytom I^{o}) bis 80 % (II^{o}, III^{o}, IV^{o}) der Fälle, eine Stauungspapille konnte bei 50 % beobachtet werden. Eine Aphasie bestand bei 30 %, eine Hemianopsie bei 20 %. Fokale oder generalisierte Anfälle werden in deutlich höherem Maß bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} (52 %) angegeben als bei den Astrozytomen III^{o} (37 %) und Glioblastomen (25 %).
Ein Psychosyndrom bestand in leichter und schwerer Form in ca. 60 % bei den Astrozytomen und 70 % bei den Glioblastomen, davon in schwerer Form bei jeweils 15 %.
In 27 % der Fälle bestand eine Bewußtseinstrübung, in schwerer Form bei 6 %. Daß bei den Glioblastomen der Anteil nicht höher liegt, liegt an der Auswahl der Patienten, da nur die günstigeren Fälle in die Gruppe zur Operation gelangen.

Die Patienten mit Astrozytomen III^{o} (30 %) und Glioblastomen (33 %) kamen häufiger als die Patienten mit Astrozytomen I^{o} und II^{o} (16 %) in schlechtem Allgemeinzustand zur Aufnahme.

3. Diagnostik

Tabelle 4: Angiographischer Befund

	I°	II°	III°	IV°
positiver Befund	94,7 %	93,8 %	95,7 %	97,2 %
Massenverschiebung	75,4 %	68,8 %	71,7 %	76,6 %
pathologische Gefäße	28,1 %	25,0 %	23,9 %	43,2 %

Bei der Angiographie wurden die typischen Merkmale (Verlagerung, pathologische Gefäße und Tumoranfärbung) erfaßt. Bei 6 Patienten wurde kein Angiogramm durchgeführt. Aus Tabelle 4 kann die Häufigkeit der einzelnen Merkmale ersehen werden.

Die aus der Morphologie bekannten Veränderungen bei den Glioblastomen lassen in beinahe der Hälfte der angiographischen Befunde pathologische Gefäßstrukturen (Tumorrandgefäße, "frühe Venen", Tumoranfärbung) erkennen.

Tabelle 5: EEG und Szintigramm

EEG (184)	kein Befund	AV	Herd	AV und Herd
	6 % (12)	9 % (17)	51 % (94)	34 % (61)

Szintigramm (45)	kein Befund	schwache Anreicherung	starke Anreicherung
	13 % (6)	37 % (17)	50 % (22)
I° (9)	(3)	(2)	(4)
II° (3)	(1)	(2)	(0)
III° (10)	(1)	(4)	(5)
IV° (23)	(1)	(9)	(13)

Bei den Zusatzuntersuchungen wies das EEG nur in 6 % einen negativen Befund auf. Bei 45 Patienten war ein Szintigramm durchgeführt worden. Hier fand sich in 6 Fällen (= 13 %) keine Anreicherung. Es bestand eine erhöhte Versagerquote von 30 % bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o}, bei den Glioblastomen von nur 5 % (siehe auch Tabelle 5). Die übrigen diagnostischen Möglichkeiten (Ventrikulogramm, Pneumenzephalogramm) wurden nur sehr selten durchgeführt.

IV. Diskussion

Als häufigste Tumoren des Großhirns finden sich die Astrozytome und Glioblastome mit einem etwas häufigeren Vorkommen der Glioblastome. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei CUSHING (8), jedoch sind die Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Autoren aufgrund verschiedener Auswahlkriterien vor allem in älteren Statistiken erschwert. Die Geschlechtsverteilung zeigt in unserem Krankengut bei den Astrozytomen ein ausgeglichenes Verhältnis (hier weisen die zitierten Autoren (28, 45, 63) eine deutliche Präferenz für das männliche Geschlecht nach). Bei den Glioblastomen findet sich eine Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (16, 63) bei einem Verhältnis von 8 : 5 (männlich : weiblich). Die Astrozytome zeigen eine Häufung des Krankheitsbeginns zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, für die Glioblastome verschiebt sich dieser Zeitraum zwischen das 45. und 65. Lebensjahr. Aus der Literatur (16, 65) sind gleiche Ergebnisse bekannt, wobei zu erwähnen ist, daß sich eine kontinuierliche Verschiebung dieses Zeitraumes ins höhere Lebensalter mit der Zunahme des Malignitätsgrades zeigt.
Die Lage der Tumoren zeigt sowohl bei den Astrozytomen wie auch bei den Glioblastomen einen bevorzugten Sitz im Temporallappen. Abweichungen von der allgemeinen Verteilung zeigen die Astrozytome im Frontallappen und die Gioblastome in der Parietalregion mit einer leichten Überrepräsentation.

In der Literatur wird für die Astrozytome und Glioblastome als häufigster Sitz der Frontallappen angegeben (28, 54, 63). Entsprechend der Morphologie der Tumoren wird auch bei uns am häufigsten ein intracerebraler Sitz der Astrozytome (87 %) und Glioblastome (81 %) beschrieben.

Eine Beziehung des Malignitätsgrades besteht auch zur Dauer der Anamnese. Bei den Glioblastomen wird nur selten ein Krankheitsbeginn, der mehr als ein Jahr zurückliegt, beobachtet. Selbst bei den Astrozytomen wird je nach Malignitätsgrad eine Dauer von einem halben bis zwei Jahren gefunden. Diese Abhängigkeit von der histologischen Diagnose wird auch von anderen Autoren unterstrichen (54).

Bei den Symptomen sind die häufigsten: die Parese, das Psychosyndrom und die Stauungspapille ohne größere Unterschiede bei den einzelnen histologischen Gruppen. Wie auch bei KUHLENDAHL und Mitarbeiter (28) fällt bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} eine Häufung des Anfallsleidens auf. Das Psychosyndrom kann in dieser Häufigkeit nur nach genauerer und längerer Exploration des Patienten erkannt werden.
Dies wird auch in der übrigen Literatur betont (17, 42).
Eine Steigerung in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad kann man bei der Parese und dem Psychosyndrom beobachten. Die weniger häufigen Symptome wie Aphasie, Bewußtseinstrübung und Hemianopsie entsprechen den Angaben anderer Autoren (17, 42).

Die Angiographie war in dem beobachteten Zeitraum die Grundlage der praeoperativen Diagnostik. Bei den Glioblastomen stellten sich in 50 %, bei den Astrozytomen in 25 % der Fälle pathologische Gefäßstrukturen dar. Es konnten durch Zusatzuntersuchungen mittels EEG und Szintigramm weitere wichtige Informationen zur Operationsindikation gewonnen werden. Wenige Versager beim EEG (6 %) und eine etwas höhere Quote (15 %) des Szintigramms bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} unterstreichen die Nützlichkeit dieser Methoden. Ähnliches findet ALTENBURG (2), der einen positiven Befund im

Szintigramm eher mit einem höheren Malignitätsgrad in Verbindung bringt. Die craniale Computertomographie ist an diesem Fallmaterial noch nicht eingesetzt worden, verspricht jedoch eine wesentliche Bereicherung in der praeoperativen Diagnostik zu werden (51).

D. THERAPIE

I. Operative Behandlung

Grundsätzlich sollte in der Mehrzahl der Fälle aufgrund der Anamnese, des klinischen Befundes und des angiographischen Bildes Klarheit über die Art der Geschwulst bestehen. Es ist eine möglichst radikale Entfernung des Tumors anzustreben, was am ehesten bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} möglich ist, da diese eine genaue Abgrenzung gegenüber dem normalen Hirngewebe zeigen können. Besonders günstige Aussagen ergeben sich, wenn ein Tumor polnahe (frontal oder occipital) gelegen ist und eine Lappenresektion durchgeführt werden kann. Trotzdem ist es oft so, daß, obwohl makroskopisch der ganze Tumor entfernt werden konnte, bei der genauen histologischen Aufarbeitung des Operationsmaterials dieses günstige Ergebnis nicht bestätigt werden konnte. ZÜLCH (63) findet z.B. bei den Astrozytomen nur bei 10 % radikal entfernte Tumoren in streng histologischem Sinne. Obwohl einerseits die Patienten, bei denen möglichst viel Tumorgewebe entfernt werden konnte, eine bessere Prognose aufweisen (42, 55), wächst andererseits mit der Größe des Eingriffs auch das Operationsrisiko. Es sollte deshalb immer auf eine vernünftige Relation zwischen Tumorgröße und entferntem Hirngewebe geachtet werden. Wichtige Bereiche wie Sprachzentrum, Zentralregion und Stammganglien sollten geschont werden, es ist dann oft nur eine Dekompression möglich mit partieller Entfernung des Tumors. NORTHFIELD (38) fordert für die Glioblastome eine Dekompression mit Entfernung des Tumors, da die alleinige Dekompression schlechte Ergebnisse bringt. Dagegen hält er die alleinige Dekompression bei den Astrozytomen für möglich.

Hemispherektomien werden vereinzelt beschrieben und sollten nur bei den Astrozytomen durchgeführt werden mit Sitz in der rechten Hemisphere und einer vor der Operation be-

stehenden Hemiplegie. Bei den Glioblastomen ist die Mortalitätsrate zu hoch.

Die Operationsmortalität beträgt bei den Astrozytomen 11,2 % (39), bei den Glioblastomen reicht sie von 22 % (42) bis 40 % (55).

Als Kontraindikation für eine Operation gelten (nach OLIVECRONA (39):

1. Massive Aphasie und Hemiplegie links
2. Sehr kurze Anamnese und schnelle Verschlechterung des AZ
3. Zeichen des Mitbefalls des corpus callosum oder der Basalganglien
4. Tiefes Koma

Die Indikation zu einer Reoperation ist umstritten, OLIVECRONA (39) hält sie bei den Glioblastomen für sinnlos. GRUNERT et al. (16) finden für die Glioblastome eine günstigere Prognose, wenn Rezidive nochmals operiert werden. Hier ist natürlich einzufügen, daß nur solche Patienten zu einer Rezidivoperation gelangen, die sowieso einen günstigeren (d.h. längeren postoperativen Verlauf) haben. Allgemein ist zu sagen, daß eine Reoperation bei den Glioblastomen in der Regel nicht erfolgen sollte. Letztlich ist die Indikation - das gilt vor allem für die Astrozytome - abhängig von (12):

1. dem Gesamtzustand des Patienten
2. dem Alter
3. von der Lokalisation und Wachstumsrichtung des Tumors
4. dem histologischen Befund
5. der Dauer der Zwischenanamnese.

II. Strahlentherapie

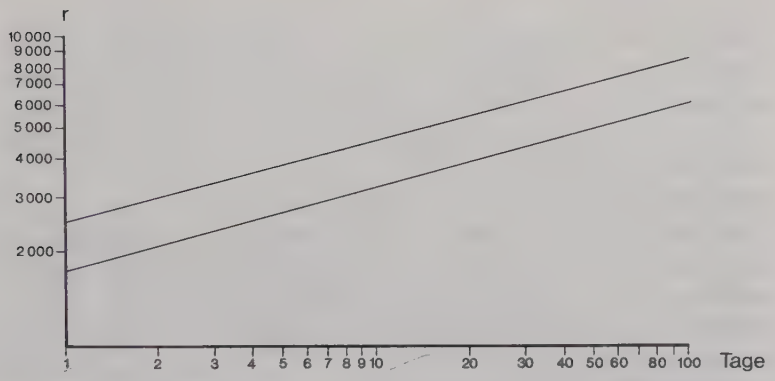
Die Art der postoperativen Bestrahlung erfolgte früher durch Stehfeld- und Pendelkonvergenzbestrahlung konventioneller Röntgenstrahlen. Nach Einführung der Hochvolttherapie mit Betatron oder Telekobalt konnten die Nebenwirkungen reduziert werden, eine wesentliche Besserung in Bezug auf die Überlebenszeit wurde nach REICHEL (41) nicht beobachtet. Es werden die oberflächennahen Tumoren mit Telekobalt, tiefergelegene mit ultraharten Röntgenstrahlen als Bewegungsstrahlung behandelt. So erreicht man eine größtmögliche Schonung des gesunden Gewebes (SONNTAG und Mitarbeiter (49), REICHEL (41). WEIR (57), SALAZAR et al. (43), GREEN et al. (15) geben zusätzlich eine Bestrahlung des gesamten Hirngewebes an mit besseren Resultaten, dagegen fanden RAMSEY et al. (40) in ihren Vergleichsgruppen bei den Glioblastomen nach Bestrahlung des gesamten Gehirns eine schlechtere Prognose. Aufgrund der klinischen Erhebungen (Anamnese, Befund, Angiographie) ist zwar häufig eine Diagnose der Geschwulst möglich, trotzdem wird eine alleinige Strahlentherapie allgemein abgelehnt, da erst eine Operation eine genaue histologische Klassifizierung ermöglicht und die besseren therapeutischen Erfolge bringt. Die nur einer Strahlentherapie unterzogenen Patienten weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf als Patienten mit einer Kombinationstherapie (33, 57).

Die Wirkung der Strahlen auf das Tumorgewebe ist nachgewiesen; es ist zu beachten, daß auch normales Hirngewebe, das eine geringere Strahlensensibilität als das Tumorgewebe besitzt, strahlenbedingten Veränderungen unterworfen ist. So kommt es zu erwünschten und nicht erwünschten Umwandlungen. Im einzelnen werden beobachtet (nach ZÜLCH (66): Oedeme, Hämorrhagien, Amyloidbildungen, maligne Degeneration, Sklerose der Arterien und Zystenbildung. In der weißen Substanz kommt es zu einem Entmarkungsprozeß und zu einer druckatrophischen Schrumpfung des Gewebes.

Diese Druckentlastung führt zu einer Besserung der Symptomatik. Außerdem wird die Liquorproduktion eingeschränkt.

An unerwünschten Nebeneffekten im gesunden ZNS-Gewebe beschreibt JELLINGER (23) einerseits die akuten Radionekrosen, die mit einer Demyelinisierung verbunden sind. Es werden ein Verlust der Oligodendroglia sowie eine astrozytäre Reaktion beobachtet. Ursächlich hierfür sind der Zusammenbruch der Bluthirnschranke mit Störung des Zellstoffwechsels. Andererseits beschreibt er späte Radionekrosen, die sich in der Symptomatik erst nach Monaten oder auch Jahren durch irreversible Ausfallserscheinungen bemerkbar machen. Differentialdiagnostisch sind sie gegenüber einem Rezidiv nur schwer abzugrenzen. Im einzelnen finden sich Verbackungen des Parenchyms, schwere vaskuläre Veränderungen (fibrinoide Nekrosen, fibrokollagenöse Verdickungen und teleangiektatische Formationen), zystische Nekrosen und Bezirke mit hohem Gehalt an Protein oder amyloidähnlichen Substanzen. Diese Veränderungen werden ebenfalls durch Schädigung der Bluthirnschranke hervorgerufen, außerdem werden immunologische Reaktionen diskutiert. Die Spätnekrose ist dosisabhängig und läßt sich bei fraktionierter Gabe bis zu einer Gesamtdosis von 5000 - 6000 r in den meisten Fällen vermeiden. Ähnliche Ergebnisse liegen bei anderen Autoren (34, 50) vor.

Abbildung 3: Dosis-Zeit-Relation nach LINDGREN



Es gilt die Dosis-Zeit-Relation nach LINDGREN (32), um bei der Strahlentherapie einen Effekt im Tumorgewebe zu erzielen und gleichzeitig Schädigungen im gesunden Gewebe zu vermeiden.

Umstritten ist die Strahlenbehandlung bei den Astrozytomen. Nicht nur die Histologie, sondern auch der klinische Befund sollten bei der Indikationsstellung eine Rolle spielen. Allgemein kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die Astrozytome III° bestrahlt werden, bei den Astrozytomen I° und II° sollte nach Möglichkeit darauf verzichtet werden (33). STENBERG et al. (52) weisen für die Astrozytome I° und II° nach Strahlenbehandlung eine schlechtere Prognose nach.

Anerkannt ist die Strahlentherapie bei den Glioblastomen. In ihrer Effektivität wird sie unterschiedlich beurteilt. Unbestritten ist die Besserung der Symptomatik und des Allgemeinzustandes. Dagegen finden REICHEL (41) und GRUNERT et al. (16) keine größeren Überlebenszeiten, während TÖNNIS und Mitarbeiter (55) sowie STAGE et al. (50) bei

total entferntem Tumor (möglichst Lobektomie) und anschliessender Strahlentherapie die besseren Ergebnisse als statistisch gesichert ansehen.

Eine gesonderte Gruppe stellen die Astrozytome und Glioblastome des Kindes- und Jugendalters dar. Geschwülste des Großhirns sind in diesem Alter sehr selten, auch weisen sie einen anderen klinischen Verlauf als in späterem Alter auf. Bei der Therapie ist ein möglichst "schonender Eingriff" durchzuführen mit anschließender Bestrahlung. HÜNIG und Mitarbeiter (21) befürworten eine Behandlung mit einer Dosis zwischen 1000 r und 2000 r, sie fanden keine Radionekrosen. KUTTIG (30) geht bis zu einer Gesamtdosis von 4500 r - 5000 r. Beide befürworten die Anwendung von ultraharten Strahlenarten, möglichst in Form einer Elektronenstrahlung. Die Prognose ist deutlich besser als bei den Erwachsenen.

III. Chemotherapie

Die schlechte Prognose der Astrozytome III° und IV° verlangt vom Kliniker eine stets neue Überprüfung seiner Behandlungsmaßnahmen. Seit Einführung der Chemotherapie als zusätzliche postoperative Behandlungsmöglichkeit kam es zu vielen neuen Aspekten. Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse, die bisher vorliegen, stammen teils aus experimentellen Studien oder aus der klinischen Anwendung bei Astrozytomen III° und IV°, die nach der üblichen postoperativen Strahlenbehandlung einen unbefriedigenden Verlauf zeigten. Folgende allgemeine Eigenschaften werden von einem Chemotherapeutikum gefordert (62):

1. Hohe Fettlöslichkeit
2. Niedriges Molekulargewicht
3. Schwache Ionisation
4. Geringe Bindung an Plasmaproteine.

Ein überzeugendes Therapieschema konnte bis jetzt noch nicht gefunden werden, da die vorliegenden Ergebnisse zum Teil widersprüchlich sind. Hierfür können nach WILSON (60, 61) mehrere Gründe genannt werden. Viele Substanzen sind nicht lipoidlöslich und können die Bluthirnschranke nicht passieren, d.h. den eigentlichen Wirkungsort nicht erreichen. Ein zusätzliches Hindernis stellt noch die Hirntumorschranke dar, an der oft ungünstige Diffusionsverhältnisse bestehen durch Gefäßmißbildungen, Vernarbungen und Nekrosen. Desweiteren konnte auch kein geeigneter tierexperimenteller Versuch gefunden werden, der die dort günstigen Ergebnisse auf den Menschen übertragen läßt. Bei manchen Substanzen ist nur eine intraarterielle Applikation sinnvoll, die jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist. Wie die Erfahrung aus der klinischen Anwendung zeigt, kann zwar mit einer bestimmten Substanz in vereinzelten Fällen ein guter Erfolg erzielt werden, die gleiche Substanz aber bei einem anderen Patienten vollkommen wirkungslos sein. Auch wurde während der Behandlung die Entwicklung einer Art "Resistenz" beobachtet. Zusätzliche Erschwernisse ergeben sich durch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Knochenmarksdepressionen, neurotoxische Erscheinungen, Magenulcera), die zum Abbruch der Therapie zwingen. Anschließend ein Überblick über die bisher verwendeten Chemotherapeutika.

Vincristin: Hier werden gute Erfolge bei der Behandlung von Glioblastomen und Astrozytomen im Jugendalter berichtet. MEALY et al. (35) finden schlechtere Ergebnisse als bei konventioneller Behandlung. Sie verwendeten eine Kombination von Vincristin und Mithramycin. AFRA et al. (1) finden günstigere Ergebnisse für ihre Behandlung (Radiotherapie und Vincristin). Es besteht eine deutliche Diskrepanz zu den in-vitro-Tests. Außerdem weist das Medikament starke neurotoxische Nebenwirkungen auf.

BCNU (1,3-Bis(chloraethyl)-1-nitrosoharnstoff) und CCNU (Chlor-aethyl-cyclohexyl-nitrosoharnstoff): Die beiden Nitrosoharnstoffe gehören zu der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Sie erfüllen die allgemeinen chemischen Eigenschaften am besten. Es liegen daher auch die überzeugendsten Erfolge mit ihnen vor. Erfahrungen bestehen bei der Kombination von BCNU mit Vincristin, dabei wurden Remissionen bis zu 50 % erreicht (60). Auch in-vitro-tests bestätigen diese günstigen Ergebnisse (36, 56). WILLSON et al. (59) beobachteten bei mit BCNU behandelten Patienten eine größere Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Strahlen. Beim CCNU wird eine etwas geringere Erfolgsquote bei höherer Toxizität angegeben (20). Von Vorteil ist seine orale Applikationsmöglichkeit. Grundsätzlich lassen sich jedoch ähnliche günstige Ergebnisse erzielen wie mit BCNU (58, 62). Bei beiden Substanzen kommt es hauptsächlich zu hämatotoxischen Nebenwirkungen.

Bromouridin: Es kommt in Kombination mit Methotrexat zur Anwendung. Beide Stoffe sind nicht lipoidlöslich, deshalb erfolgt eine intraarterielle Applikation über einen Verweilkatheter. SANO et al. (44) konnten mit diesen beiden Substanzen wesentlich bessere Erfolge als bei der Strahlentherapie allein erzielen. Als Ursache hierfür wird die Radiosensibilisierung der Tumorzellen durch Bromouridin und Methotraxat angesehen. LANDOLT (31) konnte dies bei gleichem therapeutischem Vorgehen nicht bestätigen. Er führt die günstigeren Ergebnisse auf die Selektion und die größere postoperative Nachsorge zurück. Als Nebenwirkung kommt es zu einem Abfall der Lymphozyten, der jedoch reversibel ist.

Fluouracil: EDLAND et al. (10) führten eine vergleichende Studie zwischen Patienten durch, die mit FU und Bestrahlung, bzw. mit einer Bestrahlung allein postoperativ behandelt wurden. Für beide Gruppen bestanden gleiche Überlebenschancen.

PTG (4-Dimethyl-Epipodophyllotoxin-B-D-Thenylidin-Glycosid): Über dieses Präparat liegen zur Zeit nur wenige, jedoch vielversprechende Ergebnisse vor. Teilweise werden größere Erfolge (Remissionen bei 60 %) als mit BCNU und CCNU erzielt, bei größerer Verträglichkeit der Substanz (20, 48). Auch wird eine Kombination von BCNU bzw. CCNU mit PTG angegeben (62).

Corticoide: Sie nehmen eine Sonderstellung ein, da sie routinemäßig zur Behandlung der Hirndrucksymptomatik eingesetzt werden. Sie besitzen einen antiproliferativen Effekt (Hemmung der Eiweißsynthese), eine onkolytische Wirkung konnte bisher noch nicht bewiesen werden, sondern wird aufgrund klinischer Beobachtungen vermutet (z.B. Leukämie). Die Möglichkeit einer tumortoxischen Wirkung sollte von vorneherein nicht negiert werden (46, 60).

Wie die vorliegenden Studien zeigen, scheinen einige Substanzen (BCNU, CCNU, PTG und Methotrexat in Kombination mit Bromouridin) einen therapeutischen Erfolg zu haben. Dies jedoch nur in Verbindung mit einer Strahlentherapie, wie auch SIMON fordert (47). Die Wirkung der einzelnen Chemotherapeutika führt zu regressiven Veränderungen an der Tumorzelle mit Riesenzellbildung, Abnahme der Mitoserate und Schädigung des Zellkerns. Am stärksten ausgeprägt sind diese Veränderungen bei der Kombinationstherapie (Chemo- und Strahlentherapie (13)). Eine Anwendung ist vor allem dann zu bejahen, wenn die konventionellen therapeutischen Maßnahmen enttäuschend verliefen.

IV. Eigene Ergebnisse

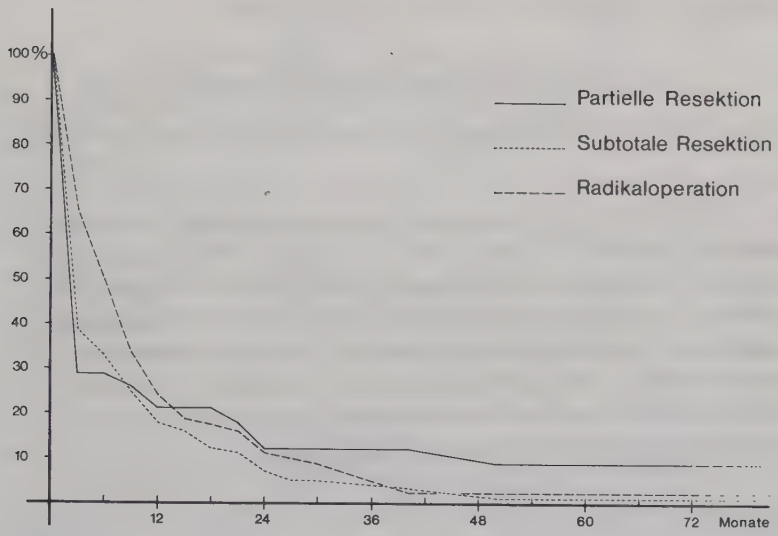
Tabelle 6: Durch die Operation entferntes Tumorgewebe

	I°	II°	III°	IV°
partielle Resektion	26,3 % (15)	18,75 % (3)	15,2 % (7)	12,8 % (18)
subtotale Resektion	29,8 % (17)	50,00 % (8)	43,5 % (20)	41,1 % (58)
radikale Resektion	43,9 % (25)	31,25 % (5)	41,3 % (19)	46,1 % (65)

Einen Überblick über die erfolgten operativen Eingriffe mit dem entfernten Hirngewebe gibt Tabelle 6. Als Grundlage dienten die Angaben des Operateurs, der sich im klaren darüber ist, daß bei einer makroskopisch radikalen Entfernung des Tumors im histologischen Befund dieses günstige Ergebnis in der Regel bei den Glioblastomen nicht bestätigt werden kann. Bei der partiellen Resektion wurde aufgrund des Sitzes und der Ausdehnung des Tumors der minimalste Eingriff durchgeführt.

Lobektomien wurden nicht gesondert aufgeführt, da sie nur vereinzelt möglich waren. Sie wurden der Gruppe der radikal entfernten Tumoren zugeordnet. Hemispherektomien kamen in dem beobachteten Zeitraum nicht vor. Die Tabelle zeigt, daß das gewünschte Operationsziel, eine möglichst radikale Entfernung der Geschwulst bei ca. 44 % möglich war, es fällt auf, daß der Prozentsatz bei den "gutartigeren" Astrozytomen I° und II° nicht höher liegt.

Abbildung 4: Überlebenszeit und entferntes Hirngewebe



In Abbildung 4 ist die Überlebenschance in Abhängigkeit von der Größe des Eingriffs angegeben. Eine deutlich bessere Prognose ergibt sich aus der Art der Operation nicht. Lediglich für das erste postoperative Jahr besteht für die radikal operierten Patienten eine etwas bessere Prognose.

Unmittelbar nach der Operation sterben bei den Astrozytomen I^{o} - III^{o} 22 % der Patienten, bei den Glioblastomen 26 %. Unter der Berücksichtigung, daß Patienten der Glioblastomgruppe in einem schlechteren Zustand aufgenommen werden, besteht für diese kein wesentlich erhöhtes Operationsrisiko. Betrachtet man nun die weitere Entwicklung und errechnet eine "Frühsterblichkeit" von 2,5 Monaten, so erhöht sich der Prozentsatz bei den Astrozytomen auf 34 %, bei den Glioblastomen auf 46 %. Diese Patienten konnten keiner postoperativen Therapie zugeführt werden, bzw. es

konnte lediglich mit der Strahlentherapie begonnen werden.

Tabelle 7: Postoperative Strahlenbehandlung

I°	II°	III°	IV°
19 % (11)	25 % (4)	56 % (26)	42 % (59)

Die postoperative Bestrahlung wurde durchgeführt entsprechend der Tabelle 7. Der relativ niedrige Prozentsatz bei den Glioblastomen erklärt sich aus der hohen "Frühsterblichkeit" dieser Patientengruppe. Eine Hochvolttherapie konnte bei 75 % durchgeführt werden, der Rest wurde mit konventioneller Röntgenbestrahlung behandelt. In der Regel konnten 2-3 Serien durchgeführt werden mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 5000 r.

Tabelle 8: Vergleichende Katamnese der bestrahlten (B) und nicht bestrahlten Patienten (N)

	Parese		Psychosyndrom	
	N	B	N	B
keine Angabe	46,4 % (72)	---	49,0 % (75)	7 % (7)
unverändert keine	9,2 % (14)	20 % (20)	10,5 % (16)	26 % (26)
gebessert	19,6 % (30)	48 % (48)	18,3 % (28)	47 % (47)
unverändert vorhanden	11,1 % (17)	15 % (15)	9,8 % (15)	11 % (11)
verschlechtert u. neu	13,7 % (21)	17 % (17)	12,4 % (19)	9 % (9)

	Hemianopsie		Aphasie	
	N	B	N	B
keine Angabe	52,3 % (80)	10 % (10)	51,0 % (78)	5 % (5)
unverändert keine	36,0 % (55)	67 % (67)	30,7 % (47)	58 % (58)
gebessert	2,6 % (4)	10 % (10)	5,9 % (9)	23 % (23)
unverändert vorhanden	6,5 % (10)	9 % (9)	4,6 % (7)	8 % (8)
verschlechtert u. neu	2,6 % (4)	4 % (4)	7,8 % (12)	6 % (6)

Tabelle 9: Allgemeinzustand des Patienten nach Strahlentherapie

	Nichtbestrahlte Patienten (153)	Bestrahlte Patienten (100)
keine Angaben	4,6 % (7)	---
gebessert	24,8 % (38)	72 % (72)
unverändert	8,5 % (13)	14 % (14)
verschlechtert	62,1 % (95)	14 % (14)

Die vergleichende Katamnese zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten zeigt Tabelle 8. Es wird deutlich, wie stark die Besserung der klinischen Symptomatik von der Strahlentherapie abhängig ist. Es zeigt sich eine deutliche Besserung des Psychosyndroms und der Paresen, weniger der Hemianopsie und der Aphasie. Ähnliches läßt sich vom Allgemeinzustand des Patienten sagen (siehe Tabelle 9).

Eine Chemotherapie wurde an der Klinik wegen der sich widersprechenden Ergebnisse und wegen fehlender Übereinstimmung noch nicht durchgeführt.

V. Diskussion

Die Problematik bei der Radikalität des operativen Eingriffs ist schon besprochen worden. Die vorliegenden Zahlen über die Größe des Eingriffs sind mit den Angaben in der Literatur nur sehr schwer zu vergleichen. Sie schwanken bei Radikaleingriffen von 16 % (57) bis 59 % (42) in Bezug auf das Glioblastom. Ebenso widersprüchlich sind die Ergebnisse über den Erfolg, der durch den radikaleren Eingriff gewonnen wird. Es werden zum Teil längere Überlebenszeiten angegeben (42, 55). Andere Autoren sehen dagegen keine Abhängigkeit zu der Größe des Eingriffs (16, 28, 57).

Unsere Ergebnisse zeigen bei den radikaloperierten Patienten für die ersten 12 Monate eine geringfügig bessere Prognose.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie in der Literatur (16, 28, 55, 57) kommen wir bei der Betrachtung des unmittelbaren postoperativen Verlaufs. Es muß davon ausgegangen werden, daß ca. ein Drittel der Patienten mit Astrozytomen, bzw. ca. die Hälfte der Patienten mit Glioblastomen einer weiteren Therapie nicht zugeführt werden kann, da sie entweder unmittelbar postoperativ oder in den ersten beiden Monaten sterben.

Die Strahlenbehandlung wurde an dieser Klinik schon früh in Form der Hochvolttherapie durchgeführt. Dadurch erklärt sich der hohe Prozentsatz (75 %) gegenüber anderen Statistiken (16, 28, 45). Der Anteil der einzelnen Astrozytomgruppen ergibt sich aus der Indikationsstellung, die bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} eher zurückhaltend ist und dem klinischen Verlauf, der bei den Astrozytomen III^{o} und IV^{o} die Anwendungsmöglichkeit der Strahlentherapie einschränkt. Gerade bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} schwanken die Angaben je nach Einstellung des Therapeuten. Teils wird grundsätzlich die Strahlenbehandlung gefordert (20), teils wird sie aufgrund negativer Erfahrungen abgelehnt (52).

Wie auch histopathologische Nachuntersuchungen (23, 66) gezeigt haben, sollte, um Spätfolgen zu vermeiden, eine fraktionierte Verabreichung bis zu einer Gesamtdosis von 5000 - 6000 r erfolgen. Dieses Vorgehen ist allgemein anerkannt (23, 34, 50). Als Grundlage dient die Dosis-Zeit-Relation nach LINDGREN (32). Bei uns erhielten die Patienten eine durchschnittliche Gesamtdosis von 5000 r in 2-3 Behandlungsserien.
Die Besserung des Allgemeinzustandes und der klinischen Symptomatik durch die Strahlentherapie wird auch von an-

deren Autoren (41, 42, 50) beschrieben. Bei den Symptomen, die sich dadurch bessern lassen, stehen an erster Stelle das Psychosyndrom und die Parese.

E. PROGNOSE

I. Abhängigkeit der Prognose von Klinik und Therapie

Als Bewertungsmaßstab für die Prognose dient die Überlebenszeit. Die wichtigsten Faktoren, die hier eine Rolle spielen, sind Histologie, Operation und die postoperative Therapie. Aufgrund der histologischen Einteilung nach KERNOHAN konnten KUHLENDAHL und Mitarbeiter (28) eine eindeutige Abhängigkeit der Überlebenschancen von der Graduierung nachweisen. Gleiche Ergebnisse liegen von STAGE et al. (50) vor. **Ein Zusammenhang zwischen Größe des Eingriffs und Überlebenszeit besteht ebenfalls (siehe vorangehendes Kapitel).**

Die Bedeutung der Strahlentherapie wird verschieden gewertet. Unumstritten ist ihr positiver Einfluß auf die klinische Symptomatik. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte nicht immer beobachtet werden (28) oder wird bestritten (41). Es wird sogar von einer Verschlechterung der Prognose nach Strahlenbehandlung für die Astrozytome I^{o} und II^{o} berichtet (52). Die meisten Autoren sprechen jedoch von einer deutlichen, wenn auch geringen Verlängerung der Überlebenszeit (33, 42, 45, 50).

Die Chemotherapie zeigt in einzelnen Fällen eine gute Wirkung auf die Überlebenszeit, wie auch auf die Qualität des Überlebens, jedoch nur in Zusammenhang mit der Operation und Strahlentherapie (60, 13).

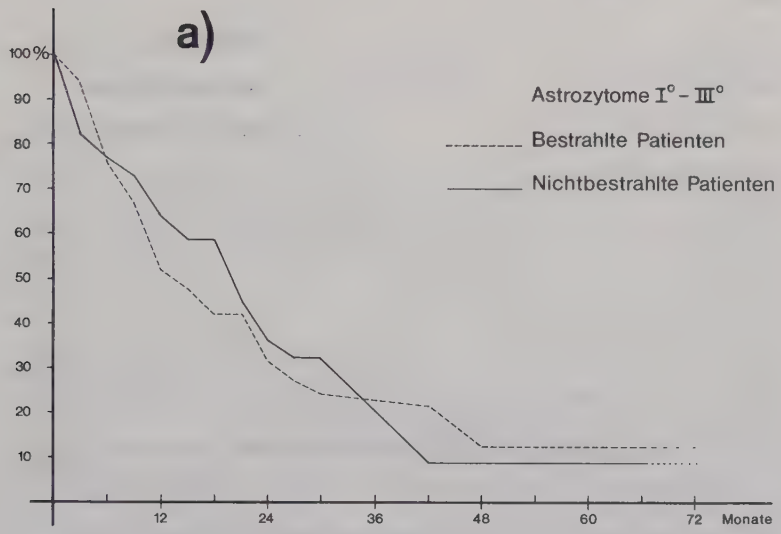
Andere Faktoren nach OLIVECRONA (39), die zu einer Besserung der Prognose beitragen, sind die Verfeinerung der Operationstechnik (Senkung der Operationsmortalität von früher 30 - 40 % auf 15 - 30 % bei den Glioblastomen) und die intensive postoperative Nachsorge. Außerdem findet sich mit ansteigendem Alter und für das männliche Geschlecht eine schlechtere Prognose (42, 50). Bei frontalem Sitz werden

geringfügig bessere Prognosen beobachtet (40). Die Überlebenszeit bei den Astrozytomen beträgt in Abhängigkeit von der histologischen Klassifizierung und der postoperativen Therapie im Mittel (d.h. 50 % der Patienten überleben diesen Zeitraum) 7 Monate bis 4 Jahre (28, 50) oder für die Astrozytome gesamthaft ca. 3 Jahre (45). Bei den Glioblastomen wird eine mittlere Überlebenszeit von 6 $\pm$ 3 Monaten für die nicht bestrahlten Patienten und von 6 - 8 Monaten für die bestrahlten Patienten angegeben (16, 22). Oder die Zahl der Patienten, die 12 Monate überleben, beträgt mit Radiotherapie 35 - 40 % und ohne Radiotherapie 12 - 14 % (42, 50). Andere Autoren geben wesentlich schlechtere Ergebnisse für die Glioblastome an. Danach überlebten 13 % der bestrahlten und 10 % der nichtbestrahlten Patienten ein Jahr (16).

Die Rezidivhäufigkeit und die Dauer des Intervalls ist abhängig von der Graduierung. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Dauer des Intervalls mit steigendem Malignitätsgrad (Astrozytom I^{o} = 4 Jahre, III^{o} = 10 Monate) (28). Dagegen beobachtet man, daß Rezidive primär "gutartiger" Astrozytome eine größere Tendenz (50 - 80 %) zur Entdifferenzierung aufweisen als die primär anaplastischen Formen (24).

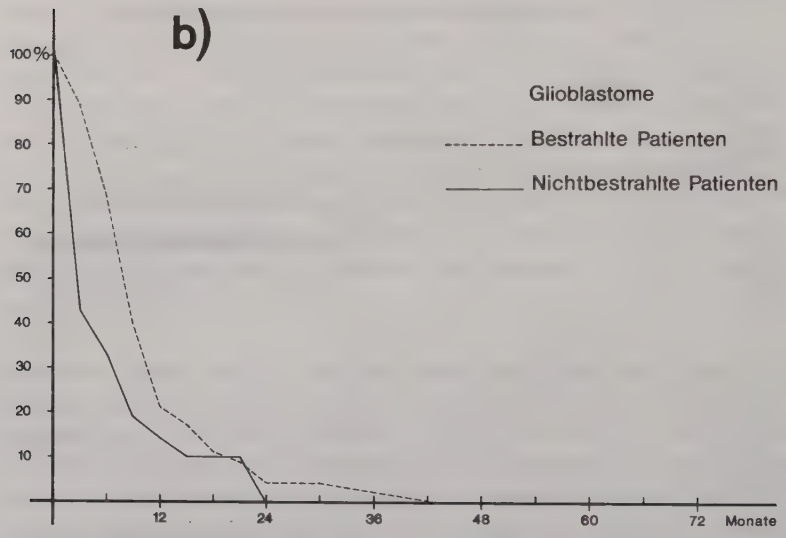
II. Eigene Ergebnisse

Abbildung 5a: Überlebenszeit bei Astrozytomen I° - III° nach Operation und Strahlentherapie



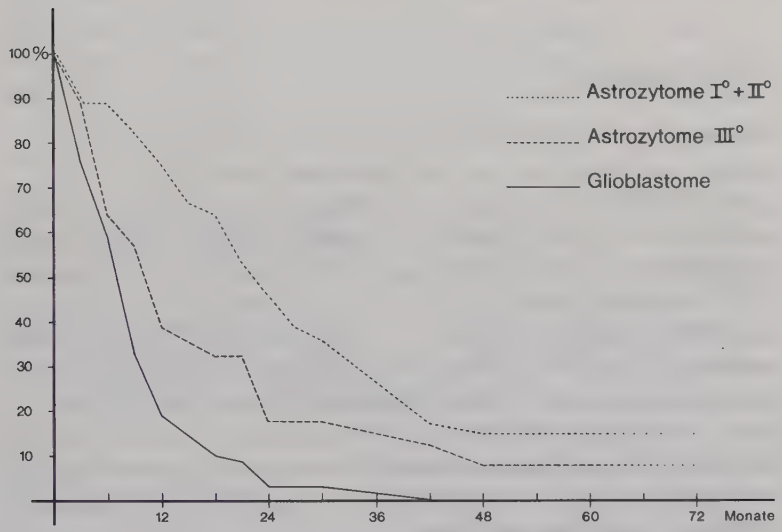
Es bestehen bei 126 Patienten Katamnesen mit bekanntem Überlebenszeitraum. Einer Radiotherapie wurden 80 Patienten unterzogen, 43 erhielten keine Radiotherapie. Bei 3 Patienten fehlen die Angaben in Bezug auf die Strahlentherapie. Es findet sich bei den Astrozytomen kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf die absolute Überlebenszeit (siehe Abbildung 5a). Vielmehr ergibt sich gerade hier die Indikation zur Strahlentherapie aus der deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik.

Abbildung 5b: Überlebenszeit bei Glioblastome nach Operation und Strahlentherapie



Bei den Patienten der Glioblastomgruppe besteht eine bessere Aussage für das erste postoperative Jahr und auch die absolute Überlebenszeit ist bei den bestrahlten Patienten geringfügig besser (siehe Abbildung 5b). Eine weitere wichtige Erkenntnis der Strahlenbehandlung ist wie bei den Astrozytomen die deutliche subjektive und objektive Besserung der Symptomatologie (siehe auch Seite 33 und 34).

Abbildung 6: Überlebenszeit entsprechend der histologischen Einteilung ohne Berücksichtigung der Therapie



Für die Patienten mit Astrozytomen I^{o} und II^{o} besteht eine durchschnittliche Überlebenszeit (50 % überleben diesen Zeitraum) von 22 Monaten oder ein Jahr überleben 75 %, 5 Jahre 12 %.
Die Patienten mit Astrozytomen III^{o} zeigen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 10 Monaten. Ein Jahr überlebten 39 % und 5 Jahre 7 %.
Bei den Glioblastomen findet sich für die Patienten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 3 (nichtbestrahlt) bis 8 (bestrahlt) Monaten. Ein Jahr überleben 14 % bei den nichtbestrahlten und 21 % bei den bestrahlten Patienten. Es finden sich maximale Überlebenszeiten von 2 (nichtbestrahlt) bis 3 Jahren (bestrahlt).
Es traten 26 Rezidive auf, die einer erneuten Operation unterzogen wurden, bei den nichtbestrahlten 14 (32,5 %), bei

den bestrahlten Patienten 12 (12,5) mal. Das zeitliche Intervall war zugunsten der bestrahlten Patienten mit 17 Monaten gegenüber 12 Monaten deutlich verlängert. Es konnte eine Tendenz zur Entdifferenzierung gefunden werden.

III. Diskussion

Wie auch aus anderen Arbeiten bekannt, steht an erster Stelle der Faktoren, die die Prognose beeinflussen, die histologische Einteilung. KUHLENDAHL und Mitarbeiter (28) sprechen von einer doppelt so großen "Überlebenswahrscheinlichkeit" bei den Astrozytomen I^{o} wie bei den Astrozytomen II^{o}, vier mal größer ist sie sogar gegenüber den Astrozytomen III^{o}. Auch STAGE et al. (50) streichen diesen Zusammenhang heraus. Wir haben die Astrozytome I^{o} und II^{o}, die bei uns die gleiche "Überlebenswahrscheinlichkeit" besitzen - allerdings ist die Anzahl der Astrozytome II^{o} klein - in einer Gruppe zusammengefaßt. Diese weist gegenüber den Astrozytomen III^{o} eine doppelt so lange (22 : 10 Monaten) mittlere Überlebenszeit auf.

Die Strahlentherapie ist vor allem bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} in ihrem Wert umstritten. Eine Beeinflussung der Überlebenszeit fanden wir bei den Astrozytomen nicht. Gleiche Erkenntnisse sind bei KUHLENDAHL und Mitarbeiter (28) zu finden. Es wird jedoch auch über Erfolge durch die Strahlentherapie bei den Astrozytomen berichtet (20, 45, 50). Vereinzelt bestehen auch negative Erfahrungen mit der Strahlentherapie (52).

Bei den Glioblastomen wird eine mittlere Lebenserwartung ohne Bestrahlung von 6 ± 3 Monaten gefunden, durch Bestrahlung erhöht sich diese auf 6 - 8 Monate (16, 22, 38). Neueste Untersuchungen zeigen, daß bei zusätzlicher Chemotherapie sich nochmals eine Verlängerung auf ca. 7 - 10 Monate erzielen läßt (18, 20, 22). Im weiteren Verlauf

zeigt sich, daß etwa 13 - 20 % der Patienten mit Glioblastomen ein Jahr und 10 % zwei Jahre überleben (16, 22). Einige Autoren (42, 50) berichten über wesentlich längere mittlere Überlebenszeiten für diese Patientengruppe. Danach überleben 35 - 40 % ein Jahr. Wir finden bei den nichtbestrahlten Patienten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 3 Monaten, bei den bestrahlten Patienten von 8 Monaten. Ebenso überleben auch bei uns 19 % der Patienten aus der Glioblastomgruppe ein Jahr, dagegen nur 3 % zwei Jahre.

Bei den Rezidiven fällt die Prolongation des Intervalls durch die Strahlentherapie auf, wie auch andere Untersucher (28) beobachten konnten. Dieser Effekt kann durch zusätzliche Chemotherapie verstärkt werden (20, 48). Daneben findet sich gerade bei den primär "gutartigeren" Formen der Astrozytome eine Tendenz zur Entdifferenzierung, wie auch in anderen Arbeiten betont wird (24).

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die Astrozytome und Glioblastome sind die häufigsten neuroepithelialen Tumoren des Großhirns. Ihr prozentualer Anteil beträgt je nach Autor bei den Astrozytomen 7 - 12 %, bei den Glioblastomen 10 - 12 % aller Großhirntumoren. Für die histologische Einteilung diente als Grundlage das "Graduierende System" nach KERNOHAN. Wie aus der Literatur bekannt, überwogen auch im vorliegenden Krankengut die Glioblastome gegenüber den Astrozytomen.

Der Krankheitsbeginn lag zwischen 25 - 40 bei den Astrozytomen und 45 - 65 Jahren bei den Glioblastomen mit einer deutlichen Präferenz für das männliche Geschlecht (8 : 5). Ein Unterschied zu anderen Autoren ergab sich bei den Astrozytomen, da sich hier ein ausgeglichenes Verhältnis in der Geschlechtsverteilung fand. Unterschiedlich war auch der Sitz der Tumoren (hier bevorzugt im Temporallappen).

Vom Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung vergehen bei den Astrozytomen bei der Hälfte der Patienten weniger als 6 Monate, bei den Glioblastomen bei 80 % der Patienten. Die kurze Dauer der Anamnese ist Ausdruck eines höheren Malignitätsgrades.

Ein Bezug zwischen Symptomatologie und Histologie konnte ebenfalls hergestellt werden. Paresen und Psychosyndrome wurden häufiger bei den Glioblastomen beobachtet, sie stellen überhaupt die beiden häufigsten Symptome dar. Das Anfallsleiden kann als ein typisches Symptom für die Astrozytome I^{o} und II^{o} gelten.

Bei den diagnostischen Maßnahmen stand die Angiographie an erster Stelle. Etwa 50 % der Glioblastome und etwa 25 % der Astrozytome weisen pathologische Gefäßstrukturen im Befund auf. Andere Untersuchungsmethoden wie EEG und Szinti-

gramm können wertvolle Ergänzungen darstellen. Neue Perspektiven für die Zukunft eröffnet die craniale Computertomographie.

Das Ziel, eine möglichst radikale Entfernung der Geschwulst durch die Operation zu erreichen, ist selbst bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} nur selten möglich, wie histologische Nachuntersuchungen ergeben haben. Das Operationsrisiko beträgt trotz verfeinerter Operationstechnik und besserer operativer Nachsorge 34 % bei den Astrozytomen und 46 % bei den Glioblastomen, wenn man eine "Frühmortalität" (d.h. 2,5 Monate postoperativ) miteinbezieht.

Bei der Strahlentherapie besteht der hauptsächliche Nutzen in der Besserung der klinischen Symptomatik. Ob dadurch eine Verlängerung der postoperativen Überlebenszeit bei den Astrozytomen zu erzielen ist, darüber gehen die Meinungen auseinander. Ihre Anwendung bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} sollte vom Einzelfall abhängig gemacht werden. Die Durchführung erfolgt in fraktionierter Gabe entsprechend der Dosis-Zeit-Relation nach LINDGREN, um Spätfolgen zu vermeiden.

Die Chemotherapie steht noch am Anfang. Bei einigen Substanzen konnte eine Wirksamkeit nachgewiesen werden.
Die deutlichste Abhängigkeit der Prognose ergibt sich aus der histologischen Einteilung. Der Einfluß der Strahlentherapie und der Größe des operativen Eingriffs sind gemessen an der postoperativen Überlebenszeit begrenzt. Bei den Astrozytomen I^{o} und II^{o} besteht eine durchschnittliche Überlebenszeit von 22 Monaten, bei den Astrozytomen III^{o} von 10 Monaten, bei den Glioblastomen mit Strahlenbehandlung von 8 Monaten und bei den Glioblastomen ohne Strahlenbehandlung von 3 Monaten.

Wenn man nun den raschen Verlauf der Krankheit und die therapeutischen Möglichkeiten von zum Teil nur geringer Effek-

tivität mit in die Betrachtung einbezieht, so wird deutlich, daß dadurch der Kliniker zu einer stets neuen Überprüfung der "Maßnahmen und Erfolge" am eigenen Patientengut herausgefordert wird. Die Uneinigkeit, die in der Vergangenheit bei der histologischen Klassifizierung bestand, ist zwar nicht grundlegender Natur, erschwerte jedoch die Vergleichsmöglichkeiten untereinander. Nachdem die KERNOHAN'sche Einteilung sich als die günstigste Ausgangsbasis für den Kliniker erwiesen hat, scheint sie sich auch allgemein durchzusetzen. Auch sprechen neuere Erkenntnisse der Tumorgenese für dieses Schema, bei dem zusätzlich die "Dynamik" (d.h. die Tendenz zur Steigerung des Malignitätsgrades im weiteren Verlauf) des Tumors am besten miterfaßt werden kann. Der Begriff "gutartig" sollte in Zusammenhang mit den Astrozytomen fallengelassen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AFRA, D., ZOLTAN, L., GYENES, GY and ECKHARDT, S.: Combined Postoperative Treatment of Malignant Supratentorial Gliomas with Vincristine Sulphate and Radiotherapie. Acta Neurochir. 29, 203 - 211 (1973)

2. ALTENBURG, H. and SCHMIDT, H.: A comparison between the appeareances on brain-scanning and angiographie and the findings on histologie in cases of astrocytoma. Modern Aspects of Neurosurgery 3, 139 - 140 (1973)

3. BAILEY, P. and CUSHING, H.A.: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. J.B. Lippincott, Philadelphia (1926)

4. BERGER, H.: Zitiert in H. OLIVECRONA (39)

5. BINGAS, B.: The classification of astrocytomas. Modern Aspects of Neurosurgery 3, 98 - 99 (1973)

6. BRODERS, F.: Zitiert in K. J. ZÜLCH (63)

7. CHOI, N.W., SCHUMAN, L.M. and GULLEN, W.H.: Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. II: Case-Control Study. Amer. J. Epid., 91, 467 - 485 (1970)

8. CUSHING, H.A.: Zitiert in K.J. ZÜLCH (63)

9. DANDY, W.E.: Zitiert in H. OLIVECRONA (39)

10. EDLAND, R.W., JAVID, M. and ANSFIELD, F.J.: Glioblastoma multiforme: An analysis of the results of postoperative radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-Fluorouracil. Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 111, 337 - 342 (1971)

11. ELLSWORTH, C.A. Jr.: Why do Gliomas not metastasize? Arch. Neurol. 33, 73 - 75 (1976)

12. FRIED, H.: Zur Operationsindikation bei Gliomrezidiven des Großhirns. Zbl. Neurochirurgie 38, 225 - 330 (1977)

13. GERSTNER, L., JELLINGER, K. und HEISS, W.D.: Morphologische Veränderungen in Glioblastomen nach Strahlen- und Chemotherapie. Jahrestagung der "Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie" in Graz 1975

14. GODLEE, R.J. und BENNET, A.H.: Zitiert in H. OLIVECRONA (39)

15. GREEN, N. and GEORGE, F. III: Total brain therapy: Technical considerations. Radiology 96, 429 - 432 (1970)

16. GRUNERT, V., JELLINGER, K., SUNDER-PLASSMANN, M. and WÖBER, G.: Gioblastoma multiforme: A preliminary follow-up study. Modern Aspects of Neurosurgery 3, 108 - 115 (1973)

17. GULLOTTA, F., KERSTING, G. and WÜLLENWEBER, R.: Recurrences of gliomas. A comparative clinical and morphological study with a note on the histological grading of astrocytomas. Modern Aspects of Neurosurgery 3, 116 - 121 (1973)

18. GUTIN, Ph. and WILSON, C.B.: Summary of Symposium: Modern Concepts in Brain Tumor Therapy. Surg. Neurol. 8, 392 - 395 (1977)

19. HART, M.N., PETITO, C.K. and EARLE, K.M.: Mixed Gliomas. Cancer 33, 134 - 140 (1974)

20. HENDLER, F.: Tumor Chemotherapy, CENS (Calendor of Events for the Neurosurgeon) 2, Issue 1, 11 - 15 (1976)

21. HÜNIG, R., WALTHER, E. und SAUER, R.: Die Strahlentherapie von ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen.
Strahlentherapie 147, 6, 573 - 597 (1974)

22. JELLINGER, K.: Glioblastoma multiforme: Neuropathologische Aspekte.
Jahrestagung der "Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie" in Graz 1975

23. JELLINGER, K.: Human central nervous system lesions following radiation therapy.
Zbl. Neurochirurgie 38, 199 - 220 (1977)

24. JELLINGER, K.: Zur Histopathologie an Hirntumorrezidiven.
Zbl. Neurochirurgie 38, 307 - 324 (1977)

25. KERNOHAN, J.W., MARON, R.F., SVIEN, H.I. and ADSON, A.W.: A simplified classification of the gliomas.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 71 - 75 (1949)

26. KORNBLITH, P.L., DOHAN, F.C.Jr., WOOD, W.C. and WHITMAN, B.O.: Human astrocytoma: Serum-mediated immunologic response.
Cancer 33, 1512 - 1519 (1974)

27. KRAYENBÜHL, H.: Zitiert in H.H. SCHILLER (45)

28. KUHLENDAHL, H., MILTZ, H. und WÜLLENWEBER, R.: Die Astrocytome des Großhirns. Untersuchung zur Gruppierung und Prognose.
Acta Neurochir. 29, 151 - 162 (1973)

29. KUHLENDAHL, H.: Introduction.
Modern Aspects of Neurosurgery 3, 95 (1973)

30. KUTTIG, H.: Strahlentherapie der Tumoren des Zentralnervensystems im Kindesalter.
Strahlentherapie 147, 4, 333 - 343 (1974)

31. LANDOLT, A.M.: Resultate der postoperativen Behandlung des Glioblastoma multiforme mit einer strahlensensibilisierenden Sustanz (5-Bromo-2'-Desoxyuridin).
Acta Neurochir. (Wien) 24, 263 - 268 (1971)

32. LINDGREN, M.: On tolerance of brain tissue and radiosensitivity on brain tumours to irradiation.
Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 170 (1958)

33. LÖHR, H.H. und VIETEN, H.: Die Strahlenbehandlung raumbeengender intrakranieller Prozesse. In:
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 4, 4. Teil:
Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse.
J. Springer: Berlin - Heidelberg - New York (1967)

34. MARTINS, A.N., JOHNSTON, J.S., HENRY, J.M., STOFFEL, Th.J. and DI CHIRO, G.: Delayed radiation necrosis of the brain.
J. Neurosurg. 47, 336 - 345 (1977)

35. MEALEY, J.Jr., CHEN, T.T. and PEDLOW, E.: Braintumor chemotherapy with mithramycin and vincristine.
Cancer 26, 360 - 367 (1970)

36. MEALEY, J.Jr., CHEN, T.T. and SHUPE, R.: Response of cultured human glioblastomas to radiation and BCNU chemotherapy.
J. Neurosurg. 41, 339 - 349 (1974)

37. MONIZ, E.: Zitiert in H. OLIVECRONA (39)

38. NORTHFIELD, D.W.C.: Surgery of the central nervous system.
Blackwell Scientific Publications

39. OLIVECRONA, H.: The surgical treatment of intrakranial tumors. In:
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 4, 4. Teil:
Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse.
J. Springer: Berlin - Heidelberg - New York (1967)

40. RAMSEY, R.G. and BRAND, W.N.: Radiotherapy of glioblastoma multiforme.
J. Neurosurg. 39, 197 - 202 (1973)

41. REICHEL, W.S.: Strahlentherapie der Hirntumoren.
Radiobiol.-Radiother. 1, 17 - 24 (1973)

42. ROTH, J.G. and ELVIDGE, A.R.: Glioblastoma multiforme: A clinical survey.
J. Neurosurg. 17, 736 - 750 (1960)

43. SALAZAR, O.M., RUBIN, P., McDONALD, J.V. and FELDSTEIN, M.L.: Patterns of failure in intracranial astrocytomas after irradiation: Analysis of dose and field factors.
Am. J. Roentenol. 126, 279 - 293 (1976)

44. SANO, K., HOSHINO, T. and NAGAI, M.: Radiosensitization of brain tumor cells with a thymidine analogue (Bromouridine).
J. Neurosurg. 28, 530 - 538 (1968)

45. SCHILLER, H.H.: Beitrag zur Operationsstatistik des Großhirnastrozytoms.
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 103, 285 - 315 (1969)

46. SHERBET, V.G., LAKSHMI, M.S. and HADDAD, S.K.: Does dexamethasone inhibit the growth of human gliomas?
J. Neurosurg. 47, 864 - 870 (1977)

47. SIMON, G.: Chemotherapie der malignen Hirngeschwülste.
In:
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 4, 4. Teil: Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse.
J. Springer: Berlin - Heidelberg - New York (1967)

48. SKLANSKY, B.D., MANN-KAPLAN, R.S., REYNOLDS, A.F. Jr., ROSENBLUM, M.L. and WALKER, M.D.: 4'-Demethyl-Epipodophyllotoxin-ß-D-Thenylidene-Glucoside (PTG) in the treatment of malignant intracranial Neoplasms.
Cancer 33, 460 - 467 (1974)

49. SONNTAG, A., KLEMM, J. und BRAUN, D.: Die Strahlentherapie von Hirntumoren, insbesondere durch Pendelbestrahlung mit ultraharten Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 143, 2, 126 - 136 (1972)

50. STAGE, W.S. and STEIN, J.J.: Treatment of malignant astrocytomas.
Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 120, 7 - 18 (1974)

51. STEINHOFF, H., GRUMME, Th., WAGNER, E., LANGE, S., LANKSCH, W., MEESE, W. und WÜLLENWEBER, R.: Erfahrungen mit der axialen Computer-Tomographie bei 73 Glioblastomen.
Jahrestagung der "Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie" in Graz 1975

52. STENBERG, B. and MOBERG, A.: Radiotherapy of intracerebral astrocytomas.
Acta Radiol. (Ther.) (Stockh.) 10, 27 - 32 (1971)

53. STOCHDORPH, O.: Problem of pathology of cerebral astrocytomas.
Modern Aspects of Neurosurgery 3, 96 - 99 (1973)

54. TÖNNIS, W.: Diagnostik der intrakraniellen Geschwülste. In:
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 4, 3. Teil: Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse.
J. Springer: Berlin - Göttingen - Heidelberg (1962)

55. TÖNNIS, W. und WALTER, W.: Das Glioblastoma multiforme (Bericht über 2611 Fälle).
Acta Neurochir. 6, 40 (1959)

56. WALDBAUR, H., KUSCHNIR, H., ENGELMANN, M., SCHMIDT, H. und SCHMACK, B.: Versuche zur Chemotherapie mit Chlor-äthyl-Cyclohexyl-Nitroharnstoff (CCNU).
Jahrestagung der "Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie" in Graz 1975

57. WEIR, B.: The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, grades 3 and 4.
J. Neurosurg. 38, 448 - 452 (1973)

58. WEIR, B., BAND, P., URTASUM, R., BLAIN, G., McLEAN, D., WILSON, F., MIELKE, B. and GRACE, M.: Radiotherapy and CCNU in the treatment of high-grade supratentorial astrocytomas.
J. Neurosurg. 45, 129 - 134 (1976)

59. WILLSON, N. and DUFFY, P.E.: Morphologic changes associated with combined BCNU and radiation therapy in glioblastoma multiforme.
Neurology (Minneap.) 24, 465 - 471 (1974)

60. WILSON, C.B. and NORRELL, H.A. Jr.: Chemotherapy of brain tumors.
Neurological Surgery Vol. III (Edit. Youmans), W.B. Saunders Company (1973)

61. WILSON, C.B. and HOSHINO, T.: Current trends in the chemotherapy of brain tumors with special reference to glioblastomas.
J. Neurosurg. 31, 589 - 603 (1969)

62. ZANDER, E., DE TREBOLET, N. und WAGENKNECH, L.: Kombinierte Chemotherapie mit VM 26 und BCNU bei operierten, bestrahlten und rezidivierenden malignen Gliomen. Preliminäre Ergebnisse.
Jahrestagung der "Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Neurochirurgie" in Graz 1975

63. ZÜLCH, K.J.: Atlas of Neurological Pathologie.
J. Springer: Berlin - Heidelberg - New York (1975)

64. ZÜLCH, K.J.: Biology and Morphology of glioblastoma multiforme.
Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 8, 65 - 77 (1969)

65. ZÜLCH, K.J.: Pathologische Anatomie der raumbegrenzenden intrakraniellen Prozesse.
Handbuch der Neurochirurgie, Bd. 3,
J. Springer: Berlin - Göttingen - Heidelberg (1956)

66. ZÜLCH, K.J.: Zitiert in H.H. LÖHR und H. VIETEN (19)

Abschließend komme ich der angenehmen Aufgabe nach, Herrn Professor P. Oldenkott für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit zu danken. Desgleichen spreche ich Herrn Eichenseher, der mir bei der Erstellung des Erhebungsbogens behilflich war und dem Atelier H. Schultz-Severin für die Gestaltung der graphischen Darstellungen meinen besten Dank aus.

LEBENSLAUF

Am 7. März 1947 wurde ich, Joachim Peter Friedrich Michels, als Sohn des Dr. med. Bruno Michels und seiner Ehefrau Friederike Michels, geborene Wiedenbach, in Solingen geboren.

Im Frühjahr 1953 trat ich in Engen in die Volksschule ein und besuchte anschließend von 1957 bis 1966 das Jesuiten-Kolleg St. Blasien mit Abschluß der Reifeprüfung. Unmittelbar danach nahm ich das Medizin-Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen auf, wo ich nach naturwissenschaftlicher und ärztlicher Vorprüfung das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen am 25. Juli 1972 abschloß. Ab November 1972 war ich als MA 3 Monate in der Frauenklinik Tübingen, 5 Monate in der Chirurgie Tübingen und bis April 1974 im Städtischen Krankenhaus Engen auf der Inneren Abteilung tätig.

Von Mai 1974 bis Juli 1975 leistete ich bei der Bundeswehr in Husum meinen Grundwehrdienst ab. Seit August 1975 bin ich am Kreiskrankenhaus Böblingen und stehe in der Facharztausbildung auf der Gynäkologischen Abteilung.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg